

Válaszok Dr. Záborszky László opponensi kérdéseire

Tisztelt Professzor Úr!

Köszönöm, hogy elvállalta és időt szánt pályázatom részletes áttanulmányozására és bírálatára, valamint köszönöm a fontos, érdekes kérdéseket és a méltató szavakat.

A feltett kérdésekre válaszaim a következők.

- A bevezetésben a szerző felsorolja a kolinerg sejtek anatómiájának, elektrofiziológiájának fontos mérföldköveit. Amint ez kiderül, a kolinerg rendszer megbízható leírására először a choline acetyltransferase ellen készült mono es polyclonalis antitestek fejlesztése teszi lehetővé és talán célszerű lett volna az egyszerű felsorolás helyett megemlíteni, hogy a McGeer házaspár 1974 es a Lehman-Fibiger csoportok által használt antitestek rengeteg artefactumot jelöltek. Ugyancsak érdemes lett volna megemlíteni a ChAT és ACHE közötti különbségtételt, bár kétségtelen, hogy ezek a cikkek jóval Hangya Balázs színrelépése előtt jelentek meg és a korabeli polémia felhozása ma már csak történeti jelentőségű.

Nagyon szépen köszönöm a kiegészítést. A McGeer-féle antitestek előtt több, kevésbé sikeres próbálkozás történt, és én úgy hittem, ez az antitest a korábbiakkal szemben már jól működött – a megjelent művek sokszor a dicsőséges aspektusokat emelik ki, míg a nehézségek kevésbé láthatóak. Ezzel szemben a ChAT és ACHE közötti különbségtétel kezdeti nehézsége jól dokumentált, és a kolinerg rendszer első leírásai közt szereplő Lewis és Shute cikkek a teljes dopaminerg rendszert is a kolinerg rendszerhez sorolták, mivel a dopaminerg sejtek is erősen festődtek ACHE elleni antitestekkel (Shute and Lewis, 1967). Egy hosszabb történeti bevezetőben ezt valóban érdemes említeni.

- Érdekes lenne tudni, vajon a szerző és mtarsai kísérletet tettek-e a kétféle típusú kolinerg sejt morfológiai, kémiai, vagy genetikai (scRNAseq) azonosítására? Mint ismert, (Li et al., 2022) a hippocampusba projicáló kolinerg sejtek elkülönítésére D28K kolokalizációt alkalmaztak: a két kolinerg populacio intrinsic elektrofiziológiai tulajdonságok alapján is különbözik.

Ez egy nagyon logikus fölvetés, és valóban behatóan foglalkozunk mi is a kérdéssel. A Zürichi Egyetemen Dr. Földi Csabával együttműködve végeztünk patchSeq kísérleteket, melyek keretében jelentősen eltérő génexpressziót tapasztaltunk a kétfelé kolinerg sejt esetében. Ez alapján markereket tudtunk azonosítani és olyan új vírus konstrukciókat tervezni, melyek a két típust szelektíven jelölik. Ez további morfológiai és fiziológiai különbségeket engedett feltárni. Jelenleg készül az ezt bemutató kézirat. Tanulmányoztuk a mediális szeptumra vonatkozó Li et al. eredményeket (Li et al., 2022), azonban ezeket az elektrofiziológiai analógiák ellenére nem lehetett egyszerűen megfeleltetni az általunk vizsgált bazális előagyi típusoknak, mert az utóbbiakat nem különböztette meg a D28K expresszió, valamint a calbindin festéseink sem valószínűsítették ezt a scenáriót.

- Nem a disszertációhoz közvetlenül tartozik, de kíváncsiságból kérdezem, hogy az általunk leírt hierarchikus kolinerg szerkezeti struktúra milyen funkcionális következményekkel járhat, szemben az évtizedekig uralkodó 'diffúz' koncepcióval?

Záborszky Professzor Úr legújabb eredményei szerint a kolinerg rendszer vetítései alapján három fő doménre osztható, úgy mint halló, látó és szenzo-motoros (Varsanyi et al., 2025). Ez természetesen nagyon érdekes és fontos számunkra, és jól mutatja, hogy az általunk többnyire vizsgált anterior HDB frontális és vizuális kérgi projekcióival a látó doménhez tartozik, míg az általunk szintén vizsgált posterior HDB – substantia innominata keverten tartalmazza a három domén kolinerg sejtjeit. Az

általam korábban vizsgált nucleus basalis jelentős részben a halló doménhez tartozik, de meglepő módon egy körülírt alterülete a látó domén része.

Ez a megközelítés jól magyarázza, hogy míg a kolinerg rendszer egészében lényegében minden szenzoros modalításra válaszképes, addig az egyes sejtek érzékenysége eltérő és gyakran modalitás specifikus, ahogy korábban mi is megfigyeltük (Hangya et al., 2015), valamint magyarázhatja a kolinerg rendszerben feltárt inhomogenitások jelentős részét is (Robert et al., 2021). A jövőben fontos lesz vizsgálni, hogy az egyes domének milyen időbeli dinamikával aktívak, milyen kapcsolatok állnak fenn közöttük, és hogyan függ mindez a szenzoros ingerek modalitásától. A különválás hátterében álló genetikai-fejlődéstani különbségeket valószínűleg térbeli transzkriptómiai vizsgálatokkal lehet majd legjobban feltárni. Ezeknek a részleteknek komoly hatásai lehetnek a tanulás kimenetelére, és valószínűleg segíteni fognak megérteni, hogy a szenzoros ingerek minősége hogyan befolyásolhatja a tanulás hatékonyságát.

Hivatkozások:

Hangya B, Ranade SP, Lorenc M, Kepecs A (2015) Central Cholinergic Neurons Are Rapidly Recruited by Reinforcement Feedback. *Cell* 162:1155–1168.

Li X, Yu H, Zhang B, Li L, Chen W, Yu Q, Huang X, Ke X, Wang Y, Jing W, Du H, Li H, Zhang T, Liu L, Zhu L-Q, Lu Y (2022) Molecularly defined and functionally distinct cholinergic subnetworks. *Neuron* 110:3774-3788.e7.

Robert B, Kimchi EY, Watanabe Y, Chakoma T, Jing M, Li Y, Polley DB (2021) A functional topography within the cholinergic basal forebrain for encoding sensory cues and behavioral reinforcement outcomes. *Elife* 10:1–28.

Shute CC, Lewis PR (1967) The ascending cholinergic reticular system: neocortical, olfactory and subcortical projections. *Brain* 90:497–520.

Varsanyi P, Alloway K, Chavez C, Gielow MR, Gombkoto P, Kondo H, Nadasdy Z, Zaborszky L (2025) Hierarchical organization of the forebrain cholinergic system in rats. *iScience* 28:112001.

Budapest, 2025. 08. 06.



Hangya Balázs